

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

L1

1 CH641356/PN

L1 ANSWER 1 OF 1 WPIDS COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD  
ACCESSION NUMBER: 1984-069426 [12] WPIDS  
DOC. NO. CPI: C1984-029739  
TITLE: Cyclosporin-contg. formulations with good cyclosporin resorption - contain tri glyceride-poly alkylene-glycol trans-esterification prod. or satd. fatty acid tri glyceride or mono-or di glyceride carrier.  
DERWENT CLASS: B02  
INVENTOR(S): CAVANAK, T  
PATENT ASSIGNEE(S): (SANO) SANDOZ AG  
COUNTRY COUNT: 1  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN IPC
CH----641356	A	19840229 (198412)*		5		<--

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
CH----641356	A	1979CH-0001949	19790227

PRIORITY APPLN. INFO: 1979CH-0001949 19790227  
INT. PATENT CLASSIF.: A61K-037-02; A61K-047-00

BASIC ABSTRACT:

CH 641356 A UPAB: 19930925  
Formulation contains a cyclosporin (I) and a carrier (II) consisting of at least one of (a) a transesterification prod. of a triglyceride with a polyalkylene glycol; (b) a satd. fatty acid triglyceride; or (c) a mono- or di-glyceride, providing that (I) can only be cyclosporin A if the formulation is a soln. for drinking which contains the esterification prod. of a triglycerine oleate with a polyethylene glycol as component (a) and also contains olive oil or corn oil and ethanol.

(a), (b) and (c) increase resorption of (I) compared to conventional carriers, and avoid instability problems. The formulation can be used orally and parenterally. (I) can be used in daily doses of 3-50 mg/kg to treat chronic inflammations and to achieve an immunosuppressive effect.

0/0

FILE SEGMENT: CPI  
FIELD AVAILABILITY: AB  
MANUAL CODES: CPI: B02-C01; B04-B01C; B04-C03B; B10-E04C; B10-G02;  
B12-D02; B12-D07; B12-M06

CH 641 356 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. CL.: A 61 K      47/00  
A 61 K      37/02

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT AS

⑪

641 356

⑬ Gesuchsnummer: 1949/79

⑭ Inhaber:  
Sandoz AG, Basel

⑮ Anmeldungsdatum: 27.02.1979

⑯ Patent erteilt: 29.02.1984

⑰ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.02.1984

⑱ Erfinder:  
Dr. Thomas Cavanak, Oberwil BL

⑲ Cyclosporin enthaltende galenische Kompositionen.

⑳ Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung mit verbesserter Resorptionsvermögen für Cyclosporine, die neben dem Cyclosporin zur Verbesserung der Resorption noch

- a) Transesterifikationsprodukte von Triglyceriden mit Polyalkylenglykolen und/oder
- b) ein gesättigtes Fettsäuretriglycerid und/oder
- c) Mono- oder Diglyzeride enthält.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Cyclosporin und einen Trägerstoff, der aus zumindest einer der nachfolgend genannten Komponenten besteht:
  - a) einem Transesterifikationsprodukt eines Triglycerids mit einem Polyalkylenglykol,
  - b) einem gesättigten Fettsäuretriglycerid und
  - c) einem Mono- oder Diglyzerid,
 wobei das Cyclosporin nur dann Cyclosporin A sein kann, wenn die Zusammensetzung eine Trinklösung ist, die ein Umesterungsprodukt eines Triglyceridoleates mit einem Polyäthylenglykol als Komponente a) und ferner Oliven- oder Maisöl und Äthanol enthält.
2. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Cyclosporin Cyclosporin A verwendet.
3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Cyclosporin Dihydrocyclosporin C und/oder Isocyclosporin D verwendet.
4. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Zusammensetzung für 10 Gewichtsteile der Komponenten a, b, und c 0,2 bis 10 Teile des Cyclosporins enthält.
5. Eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die unter a) angegebene Komponente ein Transesterifikationsprodukt von 2 Molanteilen eines Triglycerids eines natürlichen Öles mit 1 Molanteil Polyäthylenglykol mit einem Molekulargewicht von 200 bis 800 ist.
6. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die unter b) angegebene Komponente Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8 bis Kohlenstoffatomen enthält
7. Eine pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die unter c) angegebene Komponente aus einem Monofettsäure- oder Difettsäureglyzerid, worin die Fettsäure 16 bis 20 Kohlenstoffatome besitzt, besteht
8. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Komposition nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Cyclosporin mit zumindest einer der nachfolgenden Komponenten vermischt:
  - a) einem Transesterifikationsprodukt eines Triglycerids mit einem Polyalkylen glykol,
  - b) einem gesättigten Fettsäuretriglycerid und
  - c) einem Mono- und Diglyzerid,
 wobei man als Cyclosporin nur dann Cyclosporin A verwenden kann, wenn eine Trinklösung hergestellt wird, die ein Umesterungsprodukt eines Triglyceridoleates mit einem Polyäthylenglykol als Komponente a) und ferner Oliven- oder Maisöl und Äthanol enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue galenische Darreichungsformen und Kompositionen, enthaltend ein Cyclosporin.

Wegen des hydrophoben und/oder lipophilen Charakters solcher Peptide besitzen deren pharmazeutische Zusammensetzungen mit üblichen festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen oft Nachteile. So werden die Cyclosporine aus solchen Zusammensetzungen nicht zufriedenstellend resorbiert, oder die Zusammensetzungen werden nicht gut vertragen, oder sie sind bei der Lagerung nicht genügend stabil, beispielsweise gegen die Auskristallisation des Cyclosporins, und/oder die Konzentration des Cyclosporins, das ohne auszukristallisieren in Lösung gebracht werden kann, ist niedrig, beispielsweise in der Größenordnung von 3% oder darunter.

Probleme dieser Art entstehen nicht nur mit flüssigen Formulierungen, sondern auch solchen, die fest sind, wie beispielsweise sog. festen Lösungen, die sich in Form von oral zu verabreichenden Pellets befinden, die beispielsweise durch Schmelzen eines festen Trägers, Vermischen mit dem Wirkstoff und Abkühlen des Gemisches erhalten werden.

Obwohl viele Vorschläge bekannt sind, die oben geschilderten Probleme zu beseitigen, wurde nach genauen Untersuchungen gefunden, dass viele dieser Vorschläge für Cyclo-

sporine, auf die sich die vorliegende Erfindung bezieht, nicht anwendbar sind.

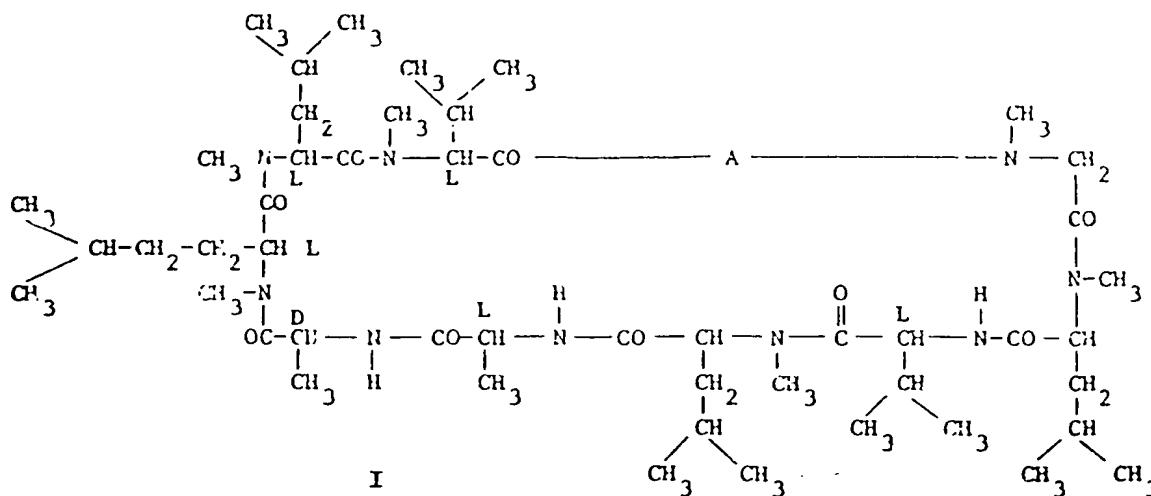
Es wurden nunmehr überraschenderweise gefunden, dass mit Hilfe bestimmter Glyzeride bzw. Transesterifikationsprodukte von Triglyceriden die vorgenannten Schwierigkeiten überwunden werden können. Diese Verbindungen sind geeignet, die Resorption der Wirkstoffe stark zu erhöhen und die Probleme der Instabilität zu vermeiden.

Die vorliegende Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend ein Cyclosporin und Trägerstoffe, die aus zumindest einer der nachfolgenden Komponenten besteht:

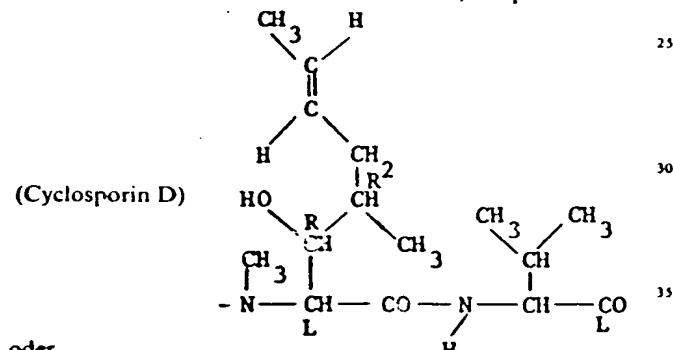
- a) einem Transesterifikationsprodukt eines Triglycerids mit einem Polyalkylenglykol,
- b) einem gesättigten Fettsäuretriglycerid und
- c) einem Mono- oder Diglyzerid,

wobei das Cyclosporin nur dann Cyclosporin A sein kann, wenn die Zusammensetzung eine Trinklösung ist, die ein Umesterungsprodukt eines Triglyceridoleats mit einem Polyäthylenglykol als Komponente a) und ferner Oliven- oder Maisöl und Äthanol enthält.

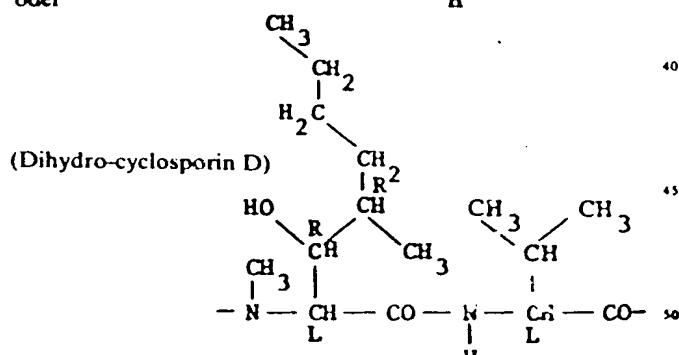
Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind insbesondere geeignet zur Verabreichung von Cyclosporinen, wobei diejenigen, deren Ringgerüst folgende Formel besitzt, bevorzugt werden:



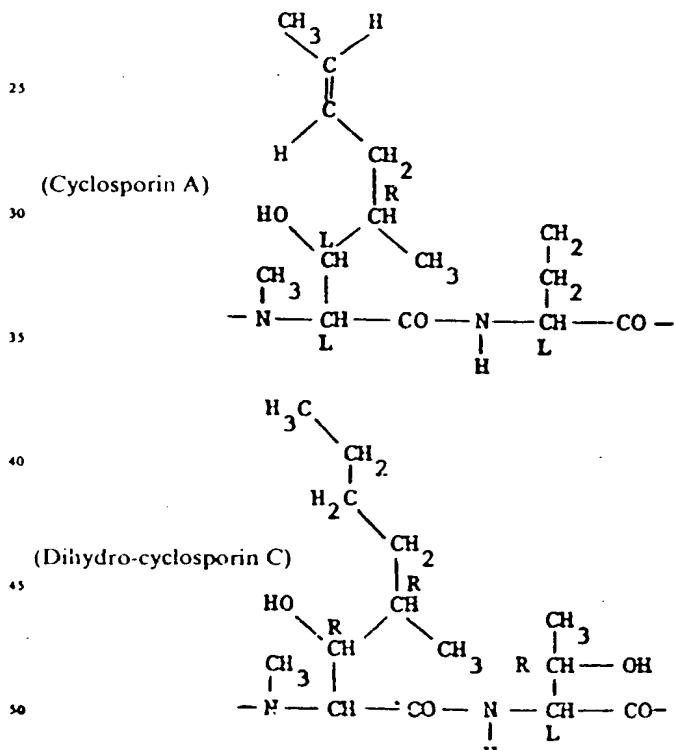
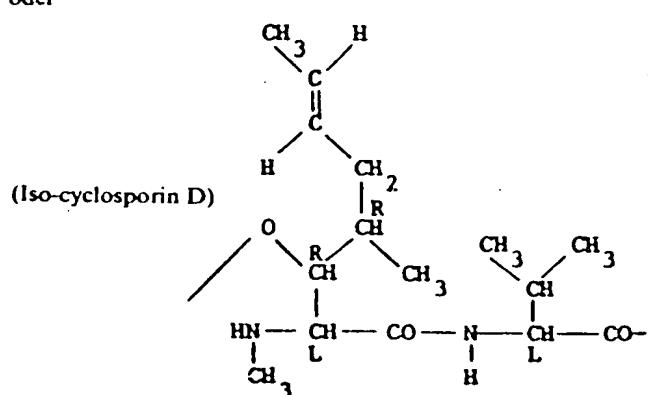
vorin A eine zweiwertige Gruppe bedeutet, die zwei mit einander verbundene Aminosäuren enthält, beispielsweise



oder



oder



Cyclosporin A, Dihydrocyclosporin C und Isocyclosporin D sind die bevorzugten Cyclosporine.

Die unter a) angegebenen Transesterifikationsprodukte können auf an sich bekannte Weise, wie beispielsweise im US-Patent Nr. 3 288 824 beschrieben, hergestellt werden.

Diese Produkte können Transesterifikationsprodukte zweier Molanteile eines Triglyzerids eines natürlichen Öls, wie Maisöl, Mandelöl, Erdnussöl, Olivenöl und/oder Palmitöl, mit einem Molekulargewicht von 200 bis 800 sein. Solche Produkte befinden sich unter dem Namen LABRAFIL (siehe Fiedler, Lexikon

60 der Hilfsstoffe Seiten 320, 1971) im Handel und werden beispielsweise vom Lab. Gattefosse, Boulogne sur Seine, Frankreich, hergestellt. Die bevorzugten Produkte erhält man aus ungesättigtem Öl; bevorzugt ist beispielsweise ein

65

70

75

80

85

90

95

Umesterungsprodukt eines Triglyceridoleates mit einem Polyäthylenglykol, das sich unter dem Namen LABRAFIL M 1944 CS im Handel befindet.

Die unter b) angegebenen Fettsäuretriglyceride erhält man auf an sich bekannte Weise unter Verwendung von beispielsweise Fettsäuren mit einer Kettenlänge von 8 bis 12 Kohlenstoffatomen. Im allgemeinen haben diese Glyzeride eine Jodzahl von weniger als 2. Beispiele solcher Glyzeride finden sich im Handel beispielsweise unter dem Namen MIGLYOL von Dynamit Nobel Wittern Ruhr, BRD, insbesondere MIGLYOL 812, oder MYRITOL 318 von Henkel Düsseldorf, BRD.

Die unter c) angegebenen Mono- oder Diglyzeride bestehen vorzugsweise aus denjenigen, die für eine pharmazeutische Verwendung zugelassen sind, insbesondere Mono- oder Di-(C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>)-Fettsäureglyzeride, vorzugsweise Stearinsäure- oder insbesondere Oleinsäureglyzeride.

Bevorzugt wird Glyzerol-mono-olet (Monooleinum-Pharmacopoeia Helvetica, 6. Ausgabe).

Falls die unter a), b) und/oder c) angegebenen Komponenten sich im festen Zustand befinden, so müssen diese so ausgewählt werden, dass sie bei Temperaturen schmelzen, bei denen das Cyclosporin stabil ist. Solche Komponenten sind beispielsweise Glyzerin-monostearat und Glyzerin-distearat.

Die bevorzugte Gesamtkonzentration der Komponenten a) und/oder b) und/oder c), die in den pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung anwesend sind, sowie das Gewichtsverhältnis der einzelnen Komponenten, falls zwei oder mehr von diesen anwesend sind, wird u. a. von den im einzelnen verwendeten Komponenten und insbesondere von ihrem Löslichkeitseffekt und auch von dem verwendeten Cyclosporin, der Konzentration des Cyclosporins in der endgültigen Zusammensetzung und dem Löslichkeitseffekt jedes weiteren anwesenden pharmazeutischen Trägerstoffes abhängen. Im allgemeinen beträgt das bevorzugte Gewichtsverhältnis der Komponenten a), b) und/oder c) zum Cyclosporin wie 10 Teile der Komponenten a), b), und c) zu 0,2 bis 10 Teilen des Cyclosporins, insbesondere 1 zu 10 Teilen des Cyclosporins und bevorzugt 1 bis 7 Teilen des Cyclosporins.

Falls die Komponenten a) und b) anwesend sind ohne die Komponente c), dann soll das Gewichtsverhältnis der Komponente a) zur Komponente b) von 1 zu 1 bis 1 zu 2 betragen.

Falls die Komponente c) zusammen mit der Komponente a) oder b) anwesend ist, so soll das Gewichtsverhältnis der Komponente c) zur Komponente a) oder b) von 2 zu 1 bis 1 zu 2 betragen.

Falls die Komponenten a), b) und c) gemeinsam anwesend sind, so soll ihr Gewichtsverhältnis vorzugsweise 1 zu 1 zu 1 betragen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können erhalten werden durch Vermischung eines Cyclosporins mit einem flüssigen Trägerstoff, der die Komponenten a) und/oder b) und/oder c) wie oben beschrieben umfasst. Falls die Komponenten a), b) oder c) bei Raumtemperatur fest sind, so sollen hierbei Temperaturen bis ca. 70 °C angewendet werden, um eine flüssige Schmelze zu erhalten, in der der Wirkstoff gelöst werden kann. Danach werden die Zusammensetzungen abgekühlt und anschließend beispielsweise vermahlen.

Die pharmazeutischen Kompositionen können auf an sich bekannte Weise gewünschtenfalls zusammen mit weiteren pharmazeutischen unbedenklichen Zusätzen formuliert und in für orale oder parenterale Verabreichung geeignete Formen gebracht werden. Vorzugsweise befinden sie sich in flüssiger Form.

Beispiele bevorzugter Zusammensetzungen sind:

- a) Trinklösungen, siehe nachfolgendes Beispiel 1,
- b) Trinkemulsionen,
- c) Injektionslösungen,
- d) in Kapselfn befindliche Lösungen,
- e) Pellets für orale Verabreichung.

Die Verabreichung erfolgt vorzugsweise intramuskulär oder subcutan oder insbesondere oral. Falls die Komponente b) anwesend ist, wird die pharmazeutische Zusammensetzung vorzugsweise parenteral angewendet.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung können mit oder ohne weitere Trägerstoffe formuliert werden.

Insbesondere können löslichkeitsfördernde Zusätze und Lösungsmittel in Konzentrationen bis 60% der Gesamtkomposition anwesend sein, um eine zufriedenstellende Konzentration des Peptids zu erreichen.

i) Äthanol kann als weiterer löslichkeitsfördernder Zusatz bzw. Lösungsmittel verwendet werden, insbesondere wenn sich die Komponenten a), b) oder c) in fester Form befinden. Der Gewichtsanteil von Äthanol kann beispielsweise von 2 bis 5% für parenterale Zusammensetzungen und 1 bis 20% für oral zu verabreichende Zusammensetzungen, jeweils berechnet auf die gesamte Zusammensetzung, betragen.

ii) Für parenteral zu verabreichende Zusammensetzungen kann als weiterer Lösungsmittel bzw. Lösungsmittel Benzoësäurebenzylester verwendet werden. Dieses kann in Anteilen von 5 bis 40 Gew.-% der Gesamtkomposition anwesend sein.

iii) Ein pflanzliches Öl, wie Olivenöl oder Maisöl, kann sowohl in oralen als auch parenteralen Zusammensetzungen als pharmazeutischer Träger anwesend sein. Der Gewichtsanteil des pflanzlichen Öls kann beispielsweise von 35 bis 60%, berechnet nach der Gesamtkomposition, betragen.

iv) Für Trinkemulsionen werden vorzugsweise die unter a) und /oder c) angegebenen Komponenten verwendet, wobei gleichzeitig Lezithin wie Sojalezithin anwesend ist. Diese Emulsionen können von 20 bis 80 Gew.-% Wasser und

Äthanol als Lösungsmittel/Lösungsmittel enthalten.

v) Für oral zu verabreichende Pellets ist es vorteilhaft, eine feste oder halbfeste unter a), b) oder c) angegebene Komponente zu verwenden, insbesondere wird jedoch eine unter c) angegebene Komponente gebraucht. Kolloidale Kieselsäure, Zucker und mikrokristalline Zellulose sind geeignete Zusätze.

Die Eigenschaften der gemäß der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzung können auf an sich bekannte Weise bestimmt werden. Die Stabilität der Lösungen, insbesondere gegen Auskristallisation des Wirkstoffes, kann unter Verwendung bekannter Tests festgestellt werden. Die Verträglichkeit der Injektionsformen kann durch Beobachtung des Ausmasses der Blutung und der Entzündung nach der Injektion, beispielsweise in die Schenkel von Kaninchen

und Rhesusaffen, sowie der Zeit, die benötigt wird, um diese zu heilen, festgestellt werden. Überdies können andere bekannte Verträglichkeitstests angewendet werden.

Die Absorption des Cyclosporins, insbesondere der rasche Eintritt einer zufriedenstellenden Konzentration des Cyclosporins im Blut und die hohe totale Absorption des Cyclosporins während 24 Stunden, wird unter Verwendung von Standard-Tests festgestellt.

In einem Test wird eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung Kaninchen, Ratten, Hunden oder Rhesusaffen oral, intramuskulär oder subcutan in einer Dosis von 2-600 mg des Cyclosporins pro kg Tiergewicht verabreicht. Blutserumproben und Urinproben werden in gleichmäßigen Zeitabständen entnommen, bei-

spielsweise jede Stunde, und die darin enthaltene Cyclosporinkonzentration wird auf an sich bekannte Weise festgestellt.

Die pharmakodynamische Aktivität des Cyclosporins kann auf an sich bekannte Weise festgestellt werden. Im Falle von Cyclosporin A kann die Wirkung des Peptids durch Hemmung der Lymphozytenproliferation festgestellt werden. Hierfür wird das Blutserum in regelmässigen Zeitabständen nach Verabreichung der Substanz gesammelt und in einer Konzentration von 0,3 bis 10% in vitro einer Milzzellensuspension der Maus zugesetzt, worin die Lymphozytenproliferation durch Concanavallin A über eine 72stündige Kultivierungsperiode ausgelöst wird.<sup>3</sup>H-Thymidin wird anschliessend zugesetzt und nach 24 Stunden der Thymidineinbau zur Feststellung der Lymphozytenproliferation gemessen.

Falls erwünscht, kann das Cyclosporin in radioaktiver Form verabreicht werden. Beispielsweise können in einem Experiment 100 mg <sup>3</sup>H-markiertes Cyclosporin A (hergestellt durch fermentierung des bekannten Pilzstamms Tolypocladium inflatum Gams NRRL 8044 in Gegenwart von in der SCH<sub>3</sub>-Gruppe mit Tritium markiertem Methionin), das sich in Form einer Trinklösung befindet, männlichen Beagle-Hunden oral verabreicht werden. Blutproben werden jedem Hund 15 Minuten nach Verabreichung bis zu einer Stunde nach Verabreichung entnommen und anschliessend jede Stunde bis zu 8 Stunden nach Verabreichung. Der Urin wird ebenfalls gesammelt. Die Bestimmung der Radioaktivität im Blut und im Urin gibt die Pepidabsorption an.

5 Die Menge des in der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung zu verabreichenden Cyclosporins hängt natürlich von der Art der Verabreichung, dem gewünschten Effekt und den Behandlungsbedingungen ab.

10 Im allgemeinen wird der Anteil des mit Hilfe der pharmazeutischen Zusammensetzung gemäss der vorliegenden Erfindung verabreichten Cyclosporins in der gleichen Grössenordnung sein wie des auf einem anderen Weg verabreichten Cyclosporins.

15 Die zur Erreichung einer therapeutischen Wirkung benötigten Mengen sind bekannt. Falls man Zusammensetzungen gemäss der vorliegenden Erfindung verwendet, soll eine tägliche Dosis von 3 mg/kg bis 50 mg/kg an Cyclosporinen zur Behandlung chronischer Entzündungen und zur Erzielung eines immunsuppressiven Effektes verabreicht werden.

20 Das nachfolgende Beispiel beschreibt die Erfindung. Alle Temperaturangaben sind in Grad-Celsius angegeben.

#### Beispiel 1 Trinklösung

25 200 mg Cyclosporin A werden direkt unter Röhren in 1 ml Gemisch von Labrafil M 1944 CS und Äthanol (im Verhältnis 40 : 15) bei 25° gelöst und nach Zusatz von 0,4 ml Olivenöl oder Maisöl die erhaltene Lösung filtriert und in Fläschchen abgefüllt.

Die Lösung enthält für 10 Gewichtsteile Labrafil 3 Gewichtsteile Cyclosporin A, 3 Gewichtsteile Äthanol und 5 Gewichtsteile Oliven- oder Maisöl.